

Implantable biodegradable drug delivery system.Patent Number: ☐ EP0311065, B1Publication
date: 1989-04-12Inventor(s): STRICKER HERBERT PROF DR; ENTENMANN GUNTHER DR; KERN OTTO DR;
MIKHAIL MICHEL DR; ZIERENBERG BERND DR

Applicant(s):: BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE); BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)

Requested
Patent: ☐ JP2000117Application
Number: EP19880116522 19881006Priority Number
(s): DE19873734223 19871009IPC
Classification: A61K9/22EC
Classification: A61K9/20H6D4, A61K9/00M4Equivalents: AU2352288, CA1333770, ☐ DE3734223, DK561588, ES2061589T, ☐ FI100302B,
FI884604, IE62505, IL87973, JP2763303B2, KR9706082, NO176304B, NO176304C,
NZ226514, PH30236, ☐ PT88703, ZA8807535**Abstract**

The system consists of a carrier material based on poly-D,L-lactide and of a drug incorporated therein and, where appropriate pharmaceutical auxiliaries. The carrier material contains defined contents of additives in the form of pore formers, up to about 10% by weight of a physiologically acceptable solvent or plasticiser and/or low molecular weight polymers.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑫ 公開特許公報(A)

平2-117

⑬ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)1月5日

A 61 K 47/34
9/22C
F7417-4C
7417-4C

審査請求 未請求 請求項の数 16 (全12頁)

⑮ 発明の名称 活性物質放出用の埋込可能な生分解性組成物

⑯ 特 願 昭63-253600

⑰ 出 願 昭63(1988)10月7日

優先権主張 ⑱ 1987年10月9日 ⑲ 西ドイツ(DE) ⑳ P3734223.1

⑳ 発 明 者 ヘルベルト シュトリ ドイツ連邦共和国 6903 ネットカルゲミュント リヒヤル
ツケル トレーネル ヴエーク 13

㉑ 発 明 者 ギュンター エンテン ドイツ連邦共和国 6507 インゲルハイム アム ライン
マン シュツツエンブファート 16

㉒ 出 願 人 ベーリンガー インゲルハイム コマンディ (番地なし)
ツトゲゼルシャフト

㉓ 代 理 人 弁理士 中 村 稔 外 8 名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 活性物質放出用の埋込可能な生分解性組成物

2. 特許請求の範囲

1. ポリ-D、L-ラクチド系担体物質とその中に含有させた活性物質とからなり、必要に応じて製薬上の賦形剤を含有する活性物質放出用の埋込み可能な生分解性組成物において、

上記担体物質が孔形成剤の形態で生理学上無害な溶媒または可塑剤および／または低分子量ポリ乳酸を約10重量%以下の量で含有することを特徴とする上記組成物。

2. 担体物質がD、L-ラクチドとグリコライドのコポリマーからなり、そのグリコライドの含有量が50重量%を越えないことを特徴とする請求項1記載の活性物質放出用組成物。

3. 担体物質が酢酸エステルを10重量%以下の量で含有することを特徴とする請求項1または2記載の活性物質放出用組成物。

4. 担体物質が低分子量ポリ乳酸および／または、

ラクトースを含有することを特徴とする請求項1ないし3のいずれか1項記載の活性物質放出用組成物。

5. ロッドの形、必要に応じて多層型構造のロッドの形を有することを特徴とする請求項1ないし4のいずれか1項記載の活性物質放出用組成物。

6. ロール仕上げしてロッドを形成した少なくとも1つの、多層型でもよい、フィルムからなることを特徴とする請求項5記載の活性物質放出用組成物。

7. 種々の組成の多層ロール仕上げフィルムからなることを特徴とする請求項5記載の活性物質放出用組成物。

8. ロッドが押出によって形成され、必要に応じて外側層を有することを特徴とする請求項5記載の活性物質放出用組成物。

9. 活性物質を含有する中空の円筒状物(チューブ)および活性物質に対して不透過性の外側ケーシングとからなり、活性物質を円筒状物のキ

ャビティーを通して放出することを特徴とする請求項1ないし4のいずれか1項記載の活性物質放出用の埋込み可能な生分解性組成物。

10. 活性物質および添加剤を含有する前記ポリマーの溶液を注ぎ出してフィルムを形成し、乾燥させ、次いでフィルムを適当なストリップに切断することを特徴とする請求項1ないし7項のいずれか1項記載の活性物質放出用組成物の製造方法。
11. 活性物質および添加剤を含有する前記ポリマーの溶液を注ぎ出してフィルムを形成し、残留溶媒含有量約10%まで乾燥させ、必要に応じて、さらなるフィルム層を適用して乾燥させ、フィルムをロール仕上げてロッドを形成し、次いでこのロッドを乾燥させて所望の残留溶媒含有量を達成することを特徴とする請求項1ないし7のいずれか1項記載の活性物質放出用組成物の製造方法。
12. 異なる組成の少なくとも2つのフィルムをロール仕上げてロッドを形成することを特徴と

する請求項7記載の活性物質放出用組成物の製造のための請求項10または11記載の方法。

13. 前記ポリマー、活性物質および添加剤とからなる粒状物を必要に応じて封入したチューブまたはロッドの形に押出加工し、次いでこれらのチューブまたはロッドを所望の長さに切断することを特徴とする請求項1ないし5、8または9のいずれか1項記載の活性物質放出用組成物の製造方法。
14. 請求項1ないし9のいずれか1項記載の埋込み物の動物用医薬としての使用。
15. 活性物質としてホルモンまたは細胞増殖抑制剤を含有することを特徴とする請求項1ないし9のいずれか1項記載の埋込み物。
16. 薬物組成物を投与するための請求項1ないし9のいずれか1項記載の埋込み物の使用。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は活性物質放出用の埋込み可能な（インプラント可能な）生分解性組成物に関する。

従来技術

活性物質放出用の多くの埋込み可能なまたは注入可能な組成物は従来技術から公知である。この種の組成物は活性物質をかなり長期に亘って投与する必要がありまた経口投与が不可能、信頼性がなくあるいは実際的でないときに使用するのが好ましい。ヒトでの使用以外に、動物飼育用または動物疾患の治療用の非経口製剤は特に興味ある。薬物を飼料に添加することによって投与する通常の方法は摂取する薬物量が十分に正確でないという重大な欠点を有している。

発明の解決しようとする課題

活性物質放出用の埋込み可能な組成物は次の条件を満足しなければならない。

活性物質は長時間に亘って一定の速さで放出されねばならず、また埋込み物（インプラント）は

活性物質が放出された後処理することによって埋込み物を除去する必要がないように合理的な間隔で分解されなければならない。また、担体からの活性物質の放出を変化できるようにして放出速度を活性物質および特定の治療の両方に対して適合するようにできるならば有利である。

発明の目的

本発明の目的は活性物質をかなり長時間に亘って実質的に一定の速さで放出し合理的な時間内で分解される活性物質放出用の埋込み可能な生分解性組成物を提供することである。

発明の内容

本発明の目的は一定量の添加剤を含有するポリマー、L-ラクチド系担体物質の埋込み物によって達成される。適当な添加剤は10重量%までの量の薬学上許容し得る溶媒または可塑剤、好ましくは、酢酸エステル、および/または60重量%までの量の生分解性低分子量ポリマー好ましくはポリ乳酸、および/または50重量%までの量のラクトースのような懸濁させた水溶性孔形成剤で

ある。

ポリ-D, L-ラクチドは広範囲の分子量に亘って公知である。本発明による埋込み物においては、中位範囲の分子量を有するタイプのポリ-D, L-ラクチドが好ましく、これらは0.15～4.5の固有粘度(25℃、C=100mg/100mlでクロロホルム中で測定したとき)を有する。

好ましい実施態様においては、本発明による埋込み物の担体物質はポリ-D, L-ラクチドからなる。

別の実施態様においては、本発明による埋込み物はポリ-D, L-ラクチドとポリグリコライドとのコポリマーからなるが、ポリマー中のグリコライドの割合は50重量%を越えるべきでない。

驚くべきことは、埋込み物の分解速度が一定含有量の酢酸エステルまたはある種の他の生理学上許容し得る溶媒、可塑剤または溶媒混合物によって制御でき、これらは長期の貯蔵後でさえも上記ポリマー中に定量的に残存することを見出した。この事実は極めて重要である、何故ならば、埋込

み物は一方で急速に十分に分解されなければならないが、他方では、埋込み物の過度の急速分解は活性物質の制御されていない放出をもたらすからである。酢酸エステルの含有量は10%までであり得、増加量の酢酸エステルはポリ-D, L-ラクチドの分解を促進する。埋込み物の約120日の分解後の3～60日の半減寿命に相応する活性物質の放出が好ましい。個々の場合においては、当然、短い放出および分解速度が有利である。

驚くべきことに、酢酸エステルの添加は埋込み物の分解速度に影響するが活性物質の放出には有意の影響を与えないことを見出した。

本発明の目的に適する酢酸エステルはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、イソペンチル、およびtert-ペンチルエステルのような酢酸のアルキルエステルである。酢酸エチルが特に好ましい。

他の実施態様においては、本発明による埋込み物は、例えば、ポリ(L-乳酸)、ポリ(D-乳

酸)、ポリ(D, L-乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(L-乳酸-コグリコール酸)、ポリ(D-乳酸-コグリコール酸)およびポリ(D, L-乳酸-コグリコール酸)のような低分子ポリマーも含有し得る。ポリ(L-乳酸)およびポリ(D, L-乳酸)が好ましい。分子量(末端基の滴定により測定したときの)は500～5,000好ましくは1500～2500の範囲にある。これらの物質の添加は、独自であるいは酢酸エステルと組合せて添加したとき、埋込み物の分解速度を制御可能にする。

活性物質の放出速度は種々の方法：a) ラクトース等のような孔形成剤を添加することにより、b) 活性物質の状態(溶解、懸濁、粒度)により、あるいはc) 担体がとり得る形状(モノリシック、多分散、ラミネート)によって影響され得る。

担体物質の分解速度に影響する化合物以外に、本発明による埋込み物は活性物質の放出制御を可能にする孔形成剤の形の物質をも含有している。本発明による適当な孔形成剤には、例えば、水溶

性の薬学上許容し得る単糖類および二糖類である。ラクトースが好ましいが、グルコース、フラクトース、キシロース、ガラクトース、サクロース、マルトース、サッカロース、並びにマンニトール、キシリトールおよびソルビトールのような関連化合物も適している。他の適当な賦形剤はナトリウム、カリウムまたはマグネシウムの乳酸塩、グリコール酸塩またはコハク酸塩のような塩類である。担体物質からの活性物質の急速および即時放出(埋込み物が埋込まれるとすぐの)は上記孔形成剤の放出速度が活性物質の放出速度よりも極めて大きい場合に得られる。例えば、孔形成剤例えばラクトースが良好な溶解性および小粒度を有する場合が相当する。

活性物質の抑制された放出は孔形成剤の溶解性が活性物質の溶解性よりも極めて小さい場合に得られ、これは孔形成剤が貧弱な水溶性を有する場合に生ずる。活性物質の遅延された放出は活性物質の直線状放出曲線を長期間の投与においてさえも容易に得ることを確実にする。

上述した各パラメーターを用いて、個々に制御可能な放出速度および分解速度を有する埋込み物を調製することができる。

本発明によるモノリシック（単一化）埋込み物はロッドまたは管状部材の形で埋込みまたは注入し得る。ロッドは有利には注射針またはトロカールによって埋込むことができるような寸法を有する。ロッドは、例えば、約3mmの長さで約2.8mmの直径を有する。

以下に述べるような態様が好ましい：

- A) 固形ロッド
- B) ロール仕上げフィルム
- C) 封入ロッド
- D) 管状部材
- E) 封入管状部材

本発明による埋込み物はすべてラミネート構造を有し得、また、例えば、次の方法によって製造し得る。

活性物質を例えば溶媒としての酢酸エチルにより溶解したポリマー中に懸濁させ、これと本発明

による各添加剤を混合する。必要ならば、他の薬理学上のアジュバントを上記の活性物質および添加剤に加えて溶解ポリマー中に添加してもよい。懸濁液は次いである表面上に注いで乾燥させてフィルムを形成する。乾燥条件は所望残留量の一般には1～7%の量の溶媒がポリマー中に残存するように選定する。乾燥フィルムは30～1000μm好ましくは約100μmの層厚を有する。これらのフィルムを製造する装置および方法は当業者にとって公知であり、これ以上の説明は必要ないであろう。乾燥工程をある程度の注意を払って（温度、真空度および湿度の変化を小さく、ゆっくり）実施してフィルムが平坦になるようにすることは言うまでもないことである。

多層フィルムもポリマー溶液（活性物質を含有または含有しない）を再適用することによって得ることができる。

フィルムを乾燥させたのち、所望の長さに切断する。

タイプBのロッドはロール仕上げした1種以上

の単層または多層ポリマーフィルムからなる。

本発明によるタイプBの埋込み物はまた活性物質含有フィルムからも製造できる、ただし、フィルム厚は実質的に薄くて一般に30～500μm好ましくは70～90μmである。乾燥後、フィルムを切断しロール仕上げして約3mmまでの所望直径のロッドとし、これを所望の長さに切断する。ロッドは中心が空間を有するようにロール仕上げる。

タイプBのラミネートにおいては、数層のフィルムを互いに重ね合せること好ましくは数層のフィルムを互いに注ぎ、その後、ロール仕上げしてロッドを形成することも可能である。数層のフィルム層を組合せることにより、複数の活性物質を容易に組合せることができ、また種々の濃度の活性物質を含有する複数層も形成できる。個々の層は異なる放出速度を有し得る。

交互層配列同様に、ロール仕上げコアを形成し次いでその外面に追加の層を適用することもできる。

異なる放出特性を有するフィルム層を使用することによって、所定の時間順序において種々の活性物質を放出する埋込み物を製造することができる。フィルム層のすべてが活性物質を含む必要は必ずしもない。

本発明によるタイプBの埋込み物を製造する場合、各フィルムはロール仕上げするときに比較的高含有量の残留溶媒（約10%）を有すべきである。これにより、フィルムがもろくなるのを防止する。ロール仕上げしたのち、ロッドをもう一度乾燥工程に供して所望含有量の残留溶媒を達成する。

タイプC、DおよびEの埋込み物は活性物質、およびポリ乳酸のような添加剤、トリアセチンのような可塑剤またはラクトースのような孔形成剤を必要に応じて含有すポリマーまたはコポリマーとの粒状物を押出または注入成型することによって有利に製造できる。

封入形CおよびEからの活性物質の放出は使用する構成による種々の形で起る。形状Cの封入口

ッドのコア中の懸濁状の活性物質は、例えば、ラクトースの溶出によって生ずるケーシング中の孔を通して拡散する。従って、臨界的な放出要因はケーシングの充填度合およびラクトースの粒度である。

活性物質を含有する固形コアを含み“多孔質”のケーシングで取り巻かれているタイプCの封入形との比較では、タイプEの埋込み物は活性物質を含有する中空円筒物（チューブ）からなり、その外表面は活性物質に対して不透過性のさや内に封入されている。

形状Eにおいては、チューブ状部材中に懸濁させた活性物質は、ケーシングが孔を含まず不透過性である場合体内の空間（チューブ）中に放出し得るのみである。この系においては、チャンネル、即ち、拡散通路は、時間の経過につれて長くなり、1つのセグメント中の活性物質の量によって調整され、そのセグメントは円筒状物の軸からの距離が長い程大きい。

ここで第12図は、本発明の実施態様Eの断面

ている。

押出または注入成型により製造する本発明による活性物質放出系（埋込み物）は0.15～1.0の固有粘度を有するポリ-D、L-ラクチドによって有利に製造できる。低粘度（ $\eta = 0.15$ ）のポリマーは100℃以下の温度においてさえも加工でき、これは添加した薬物への熱応力において有利である。

低粘度ポリ-D、L-ラクチドから調製した埋込み物は活性物質をより急速に放出するだけでなく高粘度（0.3以上）を有する場合よりも埋込み物のより速い分解を示し、これは埋込み物が場合によってはわずか10週間で分解し得ることを意味している。

低粘度ポリ-D、L-ラクチドは高粘度ポリ-D、L-ラクチドから部分加水分解より生成できる。

本発明による埋込み物からの活性物質の放出は活性物質は含まないが活性物質に対して透過性である低粘度ポリ-D、L-ラクチドの追加のコア

図を示す。

この場合の重要な放出要因は、ポリマー分解および充填度以外にチューブ状埋込み物の長さおよび内径のような寸法である。タイプEの埋込み物の場合にも、活性物質に対して不透過性であるケーシングは生分解性ポリマー、好ましくはポリ-D、L-ラクチドからなることは言うまでもない。そのようにして形成された埋込み物の大きな利点は活性物質が実質的に直線の形で放出されることである。

このタイプの埋込み物も前述のフィルムによって調製でき、外側フィルムは活性物質を含まない活性物質に対して不透過性の層からなっている。

“溶媒法”により調製された埋込み物（タイプAおよびB）が押出し部材と異なる分解特性を有すること、即ち、押出し部材が同じポリマー組成を有するにもかかわらず緩慢に分解することは従来から見い出されていた（第1図参照）。この差異は一定の高含有量の残留溶媒が押出し中の比較的高温のために達成できないという事実に基づい

ティングによって遅延させ得る。これは活性物質が埋込み後すぐに最初の相中で速く放出し過ぎるのを防止する。

適当な活性物質はポリマー中で懸濁形で存在するもの、特に、ベース物質の塩酸塩または臭酸塩のような水溶性塩の形である。クレンプテロール塩酸塩が特に好ましい。

さらにまた、獣医学の分野においては、以下に挙げる物質および化合物の群が本発明による埋込み物において使用できる。

- 分娩誘発用のグルココルチコイド類、例えば、デキサメタゾン、ベータメタゾン、フルメタゾン、およびこれらのエステルおよび誘導体；
- 熱同調用または熱および発情抑制用のゲスヌーゲン類；
- 呼吸系疾患の予防および治療用、流産および出産防止用、生長促進用および代謝促進用の β_2 -アドレナリン剤、例えば、クレンプテロール、エチル4-（2-tert-ブチルアミノ-1-ヒドロキシエチル）-2-シアノー

- 6-フルオロ-フェニルカルバメートヒドロクロリド、 α -[(3-(1-ベンズイミダゾリル)-1,1-ジメチルプロピル)-アミノ]-メチル-2-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンジルアルコールメタンスルホネートモノハイドレート、1-(4-アミノ-3-シアノフェニル)-2-イソプロピルアミノエタノール；
- MMAの予防用、運搬ストレス低減用の β -阻害剤；消化系疾患用、低血糖症治療用および鎮静用の α ：-アドレナリン剤（例えば、クロニジン、2-(2-ブロモ-6-フルオロ-フェニルイミノ)-イミダゾリジン）；
- 鎮静用のプロチゾラムのようなベンゾジアゼピンおよびその誘導体；
- 抗炎症治療用の抗催炎剤、例えば、メロキシカム；
- 生産増強用のソマトトロピンおよび他のペプチドホルモン類；
- 反すう中の移動刺激用のエンドルフィン類；

D, L-ポリラクチド I

$$[\eta] = 1.0 \frac{(100 \text{ ml})}{\text{g}} = \text{MW}^* = 123,000$$

D, L-ポリラクチド II

$$[\eta] = 2.2 \frac{(100 \text{ ml})}{\text{g}} = \text{MW} = 300,000$$

D, L-ポリラクチド III MW=11,500

D, L-ポリ乳酸 (MW=2000)

η = 固有粘度

* ガス相クロマトグラフィにより測定
(標準：ポリスチレン)

実施例 1

(ポリマー分解の要因：加工方法、立体規則度、分子量)

25gのD, L-ポリラクチド Iを75gの酢酸エチル中に溶解しドクターブレードを用いて平滑表面上に拡げてフィルムを形成させた。少なくとも24時間の乾燥後、これを250 μ m厚の多層フィルムが形成されるまで2回または3回繰返した。次いで、フィルムを真空中でまず23℃で次いで40℃で所定の残留溶媒含有量が得られる

- 生長促進用のステロイドホルモン（天然および合成品）、例えば、オエストラジオール、プロゲステロン、およびトレンボロンのようなそのエステルおよび合成誘導体；
- アベルメクチンのような内部および外部寄生虫制御用の抗寄生虫剤；
- エリレフリンまたはピモベンダンのような心臓用および循環系用物質；

本発明による埋込み物はホルモン投与用特に避妊用または細胞増殖抑制剤 (cytostatics) として、ヒトの医薬用に有利に使用できる。

全身的および局所的な作用の両方を有する活性物質を使用することができる。

本発明による埋込み物の使用の好ましい分野は局所的がん治療である。

実施例

次の実施例において、本発明をより具体的に説明する。

各実施例においては、次の各ポリマーを用いた。使用したポリマー物質：

まで乾燥させ、3×2.5cm片に切断しロールに成形した(3cm長、2.8cm直径)。

溶媒法により調製した埋込み物は、押出しによって得られた埋込み物とは、例えば、バッファー溶液中の分子量 (molecular mass) の低下において異なる特徴を有している、即ち、溶媒法による埋込み物はより急速に有利に分解する(第1図)。ポリマーの立体規則度(タクチシティ)は分子量または固有粘度(η)よりも分解速度においてより大きい役割を示す(第2図)。イン ビトロでの分解速度がイン ビボ値と良好に相応することは第3図で示している。

量における有意の減少はイン ビボおよびイン ビトロの両方において約70日後、即ち、固有粘度が(η) 0.3 (100ml/g)の値まで低下した後に起る(第4図参照)。

ヒツジ、ラットおよびマウスへの埋込み物の投与は観察期間(140日まで)中何ら特別の反応を生じない、即ち、埋込み物は局所的に良好に耐容性である(第1表)。

溶媒法を用いる代りに、相対的に構成した成型品もポリマー、活性物質および添加剤との粒子の押出し（ケーシングを有するコア）によって形成できる。

実施例 2

（ポリマー分解の要因：酢酸エチルの残留含有量、ポリ乳酸の添加）

フィルムが多層ロールを実施例 1 に記載したようにして調製したが、パッチ 1 においては 50% の D, L-ポリラクチドを D, L-ポリ乳酸（分子量 2000）によって置き替えた。

第 5 図は水性媒体中での分子量の低下が 4 または 7% の残留酢酸エチル含有量では促進されるが 1% の含有量では促進されないことを示している。50% の D, L-ポリ乳酸の添加はこの点において極めて著しい効果を有している。

量の減少は実施例 1 で記載したような分子量の低下と関係している（第 6 図）。

実施例 3

（物質の放出要因：基質の構造）

3 層フィルムを実施例 1 におけるようにして調製した。パッチ 1 においては、追加の 25 重量% のラクトース（1~5 μm ）をポリマー溶液中に中央層用に懸濁させた。第 8 図はラクトースの添加が水性媒体中でクレンプテロールの放出を促進し、かくして放出を制御する方法を与えることを示している。

実施例 5

（物質の放出要因：ポリ乳酸の添加）

実施例 4 の 3 層型フィルムロールを D, L-ポリラクチド II の 25% を D, L-ポリ乳酸（分子量 2000）で置き替えて同様にして調製した調製物と比較した。

水性媒体中でのクレンプテロールの放出はポリ乳酸の添加により大いに促進されたが、1~4% 範囲の残留酢酸エチル含有量は放出特性に効果を有さなかった。

従って、ポリ乳酸はラクトース同様に放出を制御する添加剤として使用できる。

実施例 6

25 g の D, L-ポリラクチド II (η) = 2.2 (100 ml/g) を 75 g の酢酸エチルに溶解し、5.0 g のメトトレキサート (MTX) (粘度 30 $\mu\text{m} \leq x \leq 60 \mu\text{m}$) をその中に懸濁させ、3 層フィルムを 0.80 の層厚により実施例 1 と同様にして形成したが、ポリマーの上部層および下部層は活性物質を含まなかった。7% の残留溶媒含有量が得られたのち、この多層フィルムを実施例 1 と異なり 1 x 1 x 10 mm のストリップに切断した。

この種の埋込み物からは、MTX は、インビボおよびインヒドロの両方において、10~約 60 日の期間で 63 μg /日の一定の速度でポリマー量の何ら有意の減少なしで放出される（第 7 図）。
実施例 4

（物質の放出要因：ラクトースの添加）

8.8 g の D, L-ポリラクチド II (η) = 2.2 (100 ml/g) を 45 g の酢酸エチルに溶解し、2.7 g のクレンプテロール、HCl (20 $\mu\text{m} \leq x \leq 53 \mu\text{m}$) をその中に懸濁させ、

（物質の放出要因：基質の構造）（実施態様 E）

活性物質を含まない D, L-ポリラクチド III、および 3 重量部の D, L-ポリラクチド III と 1 重量部のクレンプテロール（塩酸塩、20~53 μm ）を 90°C（塊状温度）で加工して 2 重壁チューブを形成した（これは適当な押出機を用いてあるいは注入成型により実施できる）。次の寸法を有する形状 E の埋込み物（実施例 6 により調製した）はポリマー分解および活性物質の放出についてのインビトロ試験に用いた：長さ 10 mm、中央空間直径 2 mm、全体直径 5 mm、活性物質を含まず不透過性の外側ケーシング壁厚 0.5 mm、活性物質含有内側チューブ壁厚 1.0 mm。

第 10 図は約 70 日の半減寿命を有するポリマー量の実質的な直線状分解を示し、一方、第 11 図はクレンプテロールの実質的直線状放出を示す。

第 1 表
埋込み物の病理学および組織学

		所 見	
種	投与	約60日まで：	約100 日以後
		わずかなカプセル形成、 わずかな炎症、通常の マクロファージ形成	わずかな瘢痕、炎症 および他の所見なし
		個々の細胞片	
ヒツジ	S.C., 耳のうしろ	反応正常	正
マウス	S.C., 首	反応正常	正
	S.C., 背中	反応正常	正
ラット	脳内	反応正常	正
	腫瘍内	反応正常	正
	背中		

4. 図面の簡単な説明

第1図はポリラクチド埋込み物の分子量の低下を示すグラフである。

第2図はポリラクチド埋込み物の分子量の低下を示すグラフである。

第3図はD, L-ポリラクチド埋込み物の分子量の低下を示すグラフである。

第4図はポリラクチド埋込み物の量の減少を示すグラフである。

第5図はポリラクチド埋込み物の分子量の低下を示すグラフである。

第6図はD, L-ポリラクチド埋込み物の量の減少を示すグラフである。

第7図はポリラクチド埋込み物からのメトトレキサート(MTX)の放出を示すグラフである。

第8図はD, L-ポリラクチド埋込み物からのクレンプテロールの放出を示すグラフである。

第9図はD, L-ポリラクチド埋込み物からのクレンプテロールの放出を示すグラフである。

第10図はポリラクチド埋込み物の量の減少を

示すグラフである。

第11図はD, L-ポリラクチド埋込み物からのクレンプテロールの放出を示すグラフである。

第12図は本発明による実施態様Eの断面図を示す。

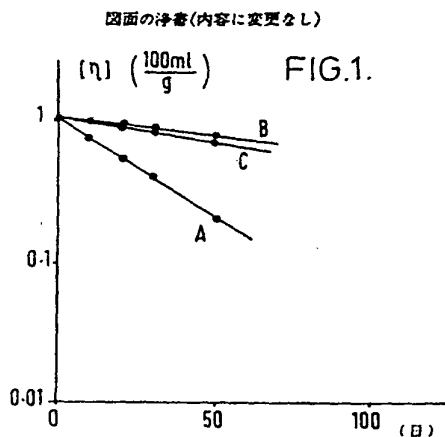


Fig. 1: ポリラクチド埋込み物の分子量の低下
 (η) = 固有粘度
 インビトロでの試験条件: 等張リン酸バッファー;
 pH 7.4; 37℃
 A: D,L-ポリラクチド I のロール仕上げロッド
 (溶媒法)
 B: D,L-ポリラクチド I の押出円筒状物
 C: D,L-ポリラクチド I 粉末

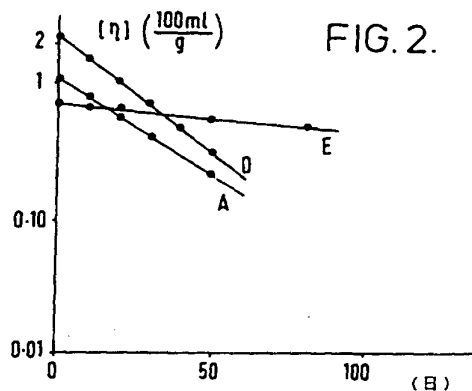


Fig. 2: ポリラクチド埋込み物の分子量の低下
 インビトロでの試験条件: 等張リン酸バッファー;
 pH 7.4; 37℃
 調製物: ポリラクチドのロール仕上げロッド
 (溶液法)
 A: D,L-ポリラクチド I; 7% 酢酸エチル, $T_g = 26^\circ\text{C}$
 D: D,L-ポリラクチド II; 7% 酢酸エチル, $T_g = 30^\circ\text{C}$
 E: L-ポリラクチド; 7% 酢酸エチル, $M_p = 172^\circ\text{C}$
 (比較例)

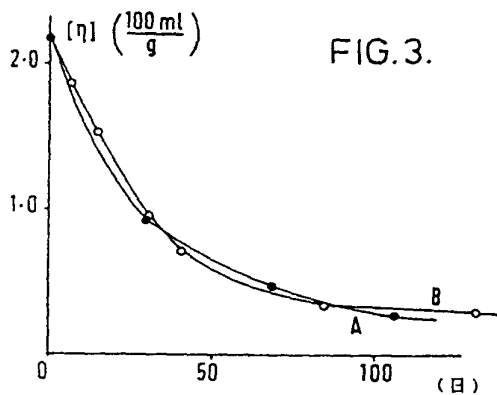


Fig. 3: D,L-ポリラクチド埋込み物の分子量の低下
 調製物: 多層フィルムロール、パッチ D
 A. 投与: インビボ、ヒツジ、S.C.
 B. インビトロ、試験条件: 等張リン酸バッファー;
 pH 7.4; 37℃

量 (mg)

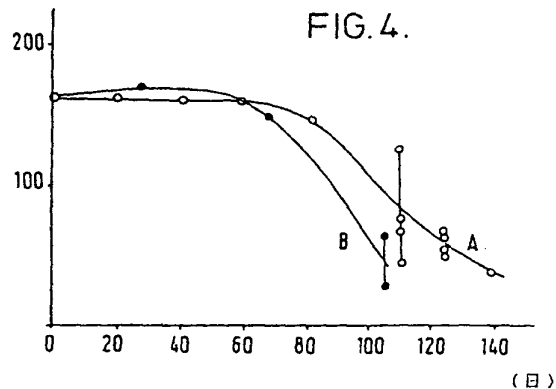


Fig. 4: ポリラクチド埋込み物の量の減少
 調製物: D,L-ポリラクチドフィルムのロール
 ($[\eta] = 2.19 (100\text{ml/g})$);
 パッチ D
 A. インビトロ試験条件: 等張リン酸バッファー;
 pH 7.4; 37℃
 B. 投与: インビボ、ヒツジ、S.C.

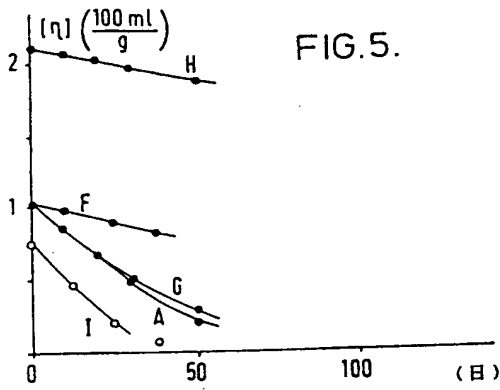


Fig. 5: ポリラクチドの分子量の低下

インビトロでの試験条件: 等張リン酸バッファー;
pH7.4; 37℃

調製物: フィルムのロール (溶液法)

- A: D,L-ポリラクチド I; 7% 酢酸エチル; $T_g = 26^\circ\text{C}$
 F: D,L-ポリラクチド I; 1% 酢酸エチル; $T_g = 48^\circ\text{C}$
 G: D,L-ポリラクチド I; 4% 酢酸エチル; $T_g = 35^\circ\text{C}$
 H: D,L-ポリラクチド II; 1% 酢酸エチル; $T_g = 52^\circ\text{C}$
 I: D,L-ポリラクチド II + 50% ポリ乳酸 (D,L);
 1% 酢酸エチル; $T_g = 30^\circ\text{C}$

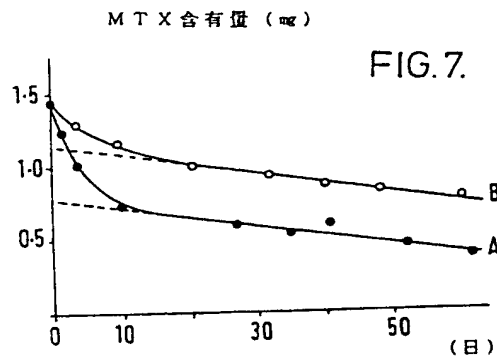


Fig. 7: ポリラクチド埋込み物からのメトトレキサート (MTX) の放出

調製物: D,L-ポリラクチドの多層ロッド
 $([\eta] = 2.2 (100 \text{ ml/g}))$

- A. 投与: ラット、脳内
 B. インビトロ条件: 等張リン酸バッファー;
 pH7.4; 37℃

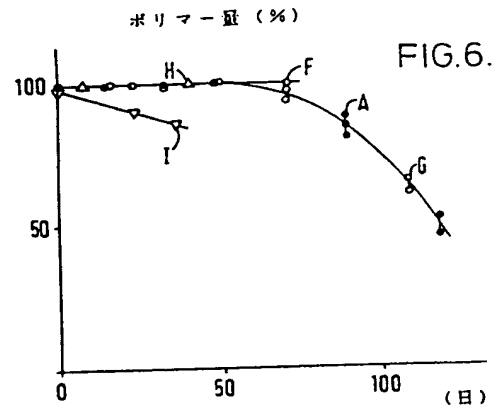


Fig. 6: D,L-ポリラクチド埋込み物の量の減少

インビトロ試験条件: 等張リン酸バッファー;
pH7.4%; 37℃

調製物: フィルムのロール (溶液法)

- A: D,L-ポリラクチド I; 7% 酢酸エチル; $T_g = 26^\circ\text{C}$
 F: D,L-ポリラクチド I; 1% 酢酸エチル; $T_g = 48^\circ\text{C}$
 G: D,L-ポリラクチド I; 1% 酢酸エチル; $T_g = 35^\circ\text{C}$
 H: D,L-ポリラクチド II; 1% 酢酸エチル; $T_g = 52^\circ\text{C}$
 I: D,L-ポリラクチド II + 50% ポリ乳酸
 1% 酢酸エチル; $T_g = 30^\circ\text{C}$

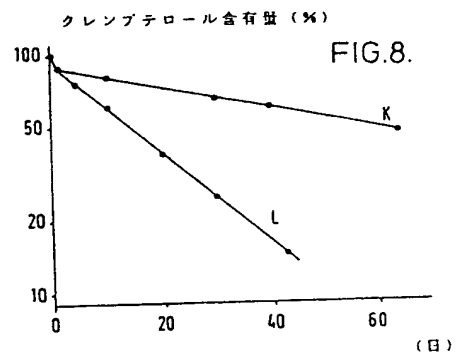


Fig. 8: D,L-ポリラクチド埋込み物からのクレンブテロールの放出

インビトロ試験条件: 等張リン酸バッファー; pH7.4; 37℃
 調製物: 3層フィルムロール ($[\eta] = 2.2 (100 \text{ ml/g})$),
 23.5重量%のクレンブテロール、HClと
 4%の酢酸エチル含有

ラクトース (重量%)		
第1層	第2層	第3層
K 0	0	0
L 0	25%	0

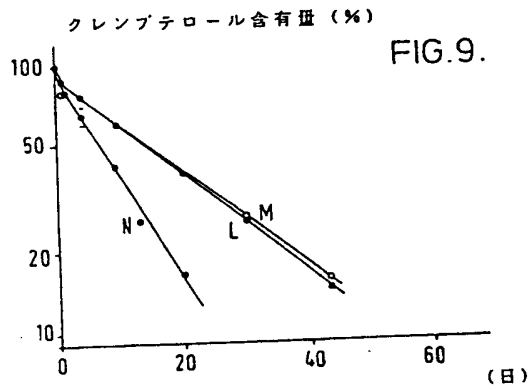


Fig. 9: D,L-ポリラクチド埋込み物からのクレ
ンブテロールの放出

インビトロ試験条件: 等張リン酸バッファー: pH 7.4; 37℃
調製物: 10重量%のラクトースと23.5重量%の
クレンブテロール、HClを含有する3層
フィルムロール、D,L-ポリラクチドⅡ
(η) = 2.2 (100 ml/g)

添加剤: L: 4%酢酸エチル
M: 1%酢酸エチル
N: 1%酢酸エチル+25% D,L-乳酸

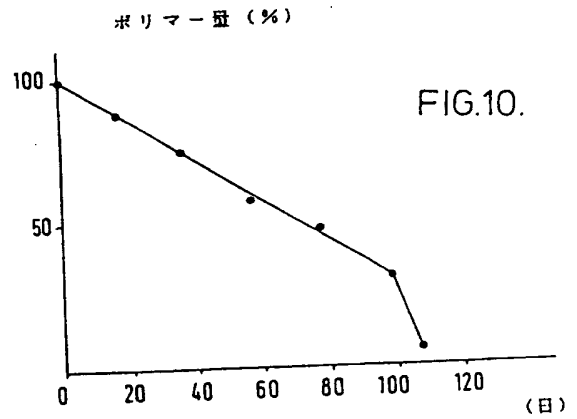


Fig. 10: ポリラクチド埋込み物の量の減少

調製物: D,L-ポリラクチドⅢの2重壁チューブ
状埋込み物 (実施例6参照)
インビトロ試験条件: 等張リン酸バッファー;
pH 7.4; 37℃

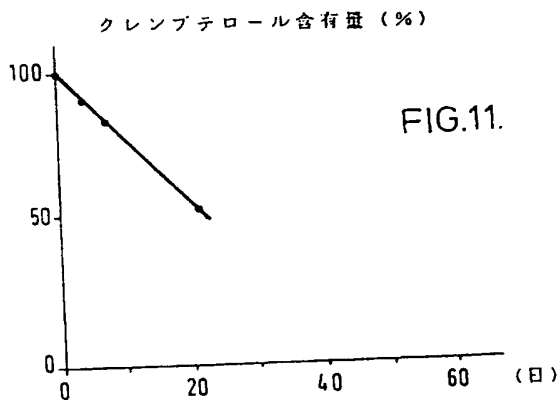


Fig. 11: D,L-ポリラクチド埋込み物からのクレ
ンブテロール放出

調製物: D,L-ポリラクチドⅢの2重壁チューブ
状埋込み物 (実施例6参照)
インビトロ試験条件: 等張リン酸バッファー;
pH 7.4; 37℃

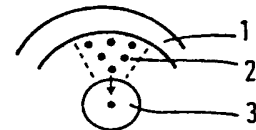


FIG. 12.

Fig. 12:

- 1: 不透過性ケーシング
- 2: 活性物質粒子
- 3: キャビティー

第1頁の続き

- ⑫発明者 オットー ケルン ドイツ連邦共和国 6507 インゲルハイム アム ライン
リンデルバツハシュトラッセ 33
- ⑬発明者 ミツヒエル ミツクハイル ドイツ連邦共和国 6507 インゲルハイム アム ライン
アム ラントグラーベン 14
- ⑭発明者 ベルント ツイーレン ドイツ連邦共和国 6530 ビンゲン ゲーテシュトラッセ
ベルク 1

手続補正書(方式)

平成元年 3-1 日

特許庁長官 吉田文毅殿

1. 事件の表示 昭和63年特許願第253600号
2. 発明の名称 活性物質放出用の埋込可能な生分解性組成物

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

名称 ベーリンガー インゲルハイム
コマンディットゲゼルシャフト

4. 代理人

住所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号
電話(代) 211-8741

氏名 (5995) 弁理士 中村 稔

5. 補正命令の日付 平成1年1月31日

6. 補正の対象 全 図 面

7. 補正の内容 別紙のとおり

願書に最初に添付した図面の浄書
(内容に変更なし)

